

Aus dem strahlenbiologischen Laboratorium der radiotherapeutischen Klinik Zürich
(Direktor: Prof. Dr. H. R. Schinz)

Strahlenwirkung eines 31-MeV-Betatrons auf Eier von *Drosophila melanogaster*

Inauguraldissertation

zur Erlangung
der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

ENRICO FREY

von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. R. Schinz



Zürich 1953

Verlag von S. Karger in Basel



Sonderdruck aus *Oncologia*, Vol. IV., Nr. 4 (1951/52)

1. Einleitung

Die Benützung des 31-MeV-Betatrons als Therapiegerät setzt die genaue Kenntnis der biologischen Wirkung seiner elektromagnetischen Strahlung voraus. Aus Gründen einer möglichst großen Vergleichsmöglichkeit einer solchen Untersuchung wurde als Test die tödliche Strahlenwirkung auf *Drosophila*-Eier verschiedenen Alters gewählt. Dieser Test zählt zu den meistuntersuchten strahlenbiologischen Experimenten mit Röntgenstrahlung, Neutronenstrahlung, Ultraviolett und Elektronenstrahlung (*Henshaw* und Mitarbeiter ⁴, *Packard* ¹⁰, *Jüngling* ⁵, *Langendorff* und *Sommer-meyer* ⁶⁻⁹, *Dittrich* und Mitarbeiter ², und andere).

2. Versuchsgang

Zu den folgenden Versuchen wurde der genetisch homogene *Drosophila*-Stamm «Berlin-Inzucht» verwendet. Die Aufzucht der Fliegen erfolgte in 2-Deziliter-Zuchtflaschen. Als Nährboden verwendet wurde ein Gemisch von 200 g Mais, 100 g Zucker und 10 g Agar-Agar, aufgeköcht in einem Liter Wasser, welches noch heiß ungefähr zwei Zentimeter hoch in die Flaschen gegossen wurde. Nach Abkühlung der Flaschen auf Zimmertemperatur erfolgte die Impfung mit zwei Tropfen einer Hefeaufschwemmung in Wasser, welche täglich neu angesetzt wurde. Zur Weiterzucht genügte das Ansetzen von vier Fliegenpaaren in jeder Zuchtflasche. Die angesetzten Zuchtflaschen kamen in den Wärmeschrank von

* Die Anregung zu der vorliegenden Arbeit verdanke ich meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. H. R. Schinz, dem ich meinen herzlichen Dank aussprechen möchte für das lebhafteste Interesse, das er meiner Arbeit schenkte. Frau Dr. Fritz-Niggli bin ich für zahlreiche Ratschläge und praktische Hilfe großen Dank schuldig.

25 Grad Celsius, der Optimaltemperatur für die Fortpflanzung und Aufzucht von *Drosophila melanogaster*.

Mit Vorliebe legen die Fliegen ihre Eier auf den Nährboden. Von dieser Tatsache ausgehend, wurde im Hinblick auf eine genaue Altersbestimmung der Eier ein Plexiglasgefäß mit auswechselbaren Futternäpfchen benutzt. Im Deckel dieses Gefäßes befanden sich zwei Löcher von 2,5 cm Durchmesser, über welche die Futternäpfchen mittels Gummizügen fest angepreßt werden konnten.

Um die Fliegen daran zu hindern, ihre Eier tief in das Futter zu legen, wurde der Nährboden durch Zusatz von 50 g Agar-Agar auf einen Liter Futtergemisch bedeutend härter und dessen Oberfläche ganz glatt gestaltet. Die Beimischung von etwas pulverisierter Tierkohle färbte das Futter schwarz, wodurch sich die Eier deutlich vom Hintergrund abhoben.

Zur Eiablage wurden jeden Samstag 150 narkotisierte Fliegenpärchen in das Legegefäß gebracht. Dabei wurde darauf geachtet, daß nur junge, noch wenig pigmentierte Tiere verwendet wurden, da nach *Hadorn* und *Zeller*³ in der ersten Lebenswoche die Legequote am höchsten und die spontane Letalitätsquote, bedingt durch nicht befruchtete Eier und embryonale Sterblichkeit, am geringsten ist. Es scheint, daß auch die durch die Gärung entstehenden Abbauprodukte einen fördernden Einfluß auf die Eiablage haben, weshalb die Futternäpfchen einige Stunden vor ihrer Verwendung mit einigen Tropfen der Hefeimpflösung angesetzt wurden.

Bei den *3-Stunden-Eiern* wurden die Futternäpfchen während 2, bei den *4- und 7,5-Stunden-Eiern* während 2,5 Stunden auf dem Legegefäß belassen. Die Bestrahlung der Eier erfolgte 3, 4 und 7,5 Stunden nach Beginn der Eiablage, so daß sich das wahre durchschnittliche Alter der Eier auf 2 ± 1 , $2,75 \pm 1,25$ und $6,25 \pm 1,25$ Stunden beläuft (Methode von *Dittrich* und Mitarbeiter²). Diese Methode wurde gewählt, um einen Vergleich der Resultate mit denjenigen von *Dittrich* zu ermöglichen.

Unter der Binokularlupe wurden mittels eines feinen angefeuchteten Malpinsel die Eier vorsichtig von den Futternäpfchen abgewischt und in physiologischer Kochsalzlösung (0,6% NaCl) aufgeschwemmt, um sie von jeglicher Beschmutzung zu reinigen, die bei der Bestrahlung unter Umständen zu störenden Streustrahlen hätte führen können. Die Aufschwemmung wurde filtriert und die gewonnenen Eier mittels einer feinen Nadel auf den mit einer ganz dünnen Schicht Vaseline überzogenen Boden der Bestrahlungskammer übertragen. Die für die Bestrahlungen benützte Kammer entsprach in ihren Abmessungen und ihrem Aufbaumaterial genau der zur Dosismessung verwendeten Victoreen-Kammer.

Die Bestrahlungen erfolgten mit dem 31-MeV-Betatron der Firma AG. Brown, Boveri & Co., Baden (Schweiz), welches zu Therapie- und Forschungszwecken in der Radiotherapeutischen Klinik der Universität Zürich (Dir. Prof. Dr. *H. R. Schinz*) montiert wurde. Um nur den zentralsten und homogensten Teil des Feldes auszunützen, wurde zur Bestrahlung die oben beschriebene Kammer benützt. Der Durchmesser des Tellers, auf welchem sich die Eier befanden, betrug einen Zentimeter. Für einen Versuch wurden durchschnittlich 350 Eier bestrahlt, wobei mit wenigen Ausnahmen für eine Bestimmung eines Kurvenpunktes drei Bestrahlungen vorgenommen wurden, um eventuelle Fehler bei der Bestrahlung zu eliminieren. Da die Dosis mit dem Abstand von der Antikathode sehr stark ändert, wurde während der ganzen Versuchsserie eines bestimmten Alters die Distanz fixiert.

Die Dosismessungen wurden in freundlicher Weise von Herrn *W. Maunderli* (Isotopenlaboratorium der Radiotherapeutischen Klinik Zürich) mit Hilfe einer Victoreen-Kammer durchgeführt. Die Meßgenauigkeit betrug $\pm 20\%$. Für die drei Versuchsserien wurden bei steter Verwendung des Tubus «2 Rechts» die in Tabelle 1 aufgeführten Bedingungen eingehalten.

TABELLE 1

Serie	r/Min.	HWS mm Pb	Abstand von der Antikathode	Dosis r	Bestrahlungs- zeit in Min.
3 Std.	41,0	15 ± 1	46,5 cm	100	2,45
				200	4,90
				300	7,35
				400	9,80
4 Std.	209,0	15 ± 1	33,6 cm	500	2,39
				1000	4,78
				1500	7,17
				2000	9,56
				2500	11,96
7,5 Std.	101,7	15 ± 1	39,1 cm	3000	14,35
				600	5,89
				800	7,86
				1000	9,83
				1200	11,79
				1400	13,76
				1600	15,73

Die Expositionszeiten wurden somit in Grenzen gehalten, welche eine Beeinflussung der Resultate durch den biologischen Zeitfaktor ausschlossen. Es kann aber möglich sein, daß der physikalische Zeitfaktor sich störend auf die Ergebnisse auswirkt, da das Betatron keine konstante Strahlung, sondern sehr kurz dauernde «Röntgenblitze» von 10 μ s (Millionstelssekunden) liefert.

Nach der Bestrahlung kamen die Eier in Gruppen von je zehn auf kleine Filtrierpapiere von 5×5 mm, welche in einer mit dem durch Tierkohle geschwärzten Nährboden ausgegossenen Petrischale angeordnet wurden. Dieses Vorgehen gestattete eine einfache und sichere Bestimmung der Anzahl nicht geschlüpfter Eier, wobei das Nichtausschlüpfen der Larven als Kriterium der Strahlenschädigung betrachtet wurde. Die so angesetzten Petrischalen kamen in den Wärmeschrank von 25 Grad. Normalerweise dauert die Embryonalentwicklung 24 Stunden. Die Auszählungen erfolgten unter der Binokularlupe 24 und 48 Stunden nach Beginn der Bestrahlung. Eine dritte Auszählung nach 72 Stunden wurde nicht durchgeführt, da der unvermeidliche Fehler, verursacht durch das Verschleppen nicht geschlüpfter Eier durch die unterdessen herangewachsenen Larven sicher größer ist als die Anzahl nachträglich noch geschlüpfter Eier. Die weitaus größte Anzahl der Eier schlüpfte in den ersten 24 Stunden. Gezählt wurden die nicht geschlüpften Eier, welche sich, besonders bei seitlicher Beleuchtung, deutlich vom Untergrund abhoben. Wenn immer möglich wurde eine Kontrolle durch Zählen der leeren Eihüllen durchgeführt, doch geschah es nicht selten, daß die schlüpfenden Larven ihre Eihülle mit in das Futter verschleppten.

3. Resultate

Als Kriterium der Strahlenschädigung wurde aus oben diskutierten Gründen das Nichtausschlüpfen der Eier nach 48 Stunden betrachtet. Dabei war zur Bestimmung der effektiven Strahlenschädigung eine Messung der Spontanletalität und Manipulationsschädigung notwendig. Dazu wurden parallel den Bestrahlungsversuchen mit Eiern desselben Geleges Kontrollexperimente durchgeführt, bei welchen sämtliche Manipulationen mit Ausnahme jeglicher Bestrahlung vorgenommen wurden. Die Auszählungen erfolgten jeweils zum selben Zeitpunkt wie bei den bestrahlten Serien.

Beim hier verwendeten *Drosophila*-Stamm «Berlin-Inzucht» ergab sich eine statistisch gut gesicherte nicht durch die Bestrahlung bedingte Letalität von 10,5%. Dieser Wert liegt höher als der von *Dittrich*² (6–8%)

und Ulrich¹³ (3–4%) gefundene, was auf artbedingte Spontanletalität und vielleicht höhere Manipulationsschädigung zurückgeführt werden muß.

In Tabelle 2 sind sämtliche direkt aus den Experimenten hervorgegangene Zahlen ersichtlich; dabei ist die nicht durch die Bestrahlung bedingte Letalität von 10,5% nicht in Abzug gebracht. Wie oben bemerkt wurde, konnte trotz Kontrollen nicht verhindert werden, daß das eine oder andere nicht geschlüpfte Ei von älteren Larven ins Futter verschleppt wurde und damit der Auszählung entging. Daher sind sämtliche angeführten Werte als Minima anzusehen. Da bei den einzelnen Versuchen nicht immer die gleiche Anzahl Eier bestrahlt wurde, mußten der Mittelwert sowie der mittlere Fehler unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit errechnet werden.

TABELLE 2

Dosis r	Bestrahlte Eier (Total)	Nicht geschlüpfte Eier nach		Nicht geschlüpfte Eier in % (Mittelwert)	Mittlerer Fehler in %
		24 h	48 h		
<i>3-Stunden-Eier</i>					
100	985	361	311	31,5	1,8
200	893	538	508	56,8	3,0
300	1058	770	728	68,8	1,6
400	928	769	765	82,4	1,7
<i>4-Stunden-Eier</i>					
500	1168	512	495	42,3	2,3
1000	1166	772	752	64,4	1,6
1500	1085	807	766	70,5	4,5
2000	1130	931	912	80,7	1,9
2500	1113	964	946	84,9	4,4
3000	732	675	672	89,3	5,0
<i>7,5-Stunden-Eier</i>					
600	1067	177	147	13,7	1,0
800	1099	365	320	29,1	6,1
1000	1024	569	482	47,0	4,5
1200	1079	836	779	72,1	1,3
1400	1085	835	774	71,3	4,2
1600	1076	947	901	84,6	4,6

Trägt man zur graphischen Darstellung in einem Koordinatensystem auf der Ordinate die prozentuale Strahlenschädigungsrate unter Berück-

sichtigung von Spontanletalität und Manipulationsschädigung und auf der Abszisse die Strahlendosis auf, so ergeben sich in den verschiedenen Rastern die folgenden Dosiseffektkurven:

3-Stunden-Eier (Abb. 1-4): Die Wirkungskurve bei 3-Stunden-Eiern mit einem wahren mittleren Alter von zwei Stunden zeigt im rein arithmetischen Raster (Abb. 1; Ordinate und Abszisse arithmetisch geteilt) einen S-förmigen Verlauf. Die Kurve geht durch den Nullpunkt. Im halblogarithmischen System (Abb. 2; Ordinate logarithmisch, Abszisse arithmetisch geteilt) ergibt sich eine in ihrem Anfangsteil von der Geraden wenig abweichende Kurve. Im arithmetischen Wahrscheinlichkeitsnetz (Abb. 3; Ordinate nach dem Gauß'schen Integral, Abszisse arithmetisch geteilt) bilden die Werte eine nach oben konvexe, im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz (Abb. 4; Ordinate nach dem Gauß'schen Integral, Abszisse logarithmisch geteilt) hingegen eine nach unten konvexe Kurve. Die Halbwertsdosis HWD, das ist diejenige Dosis, welche eine Strahlenschädigung von 50% bewirkt, beträgt 237 r.

4-Stunden-Eier (Abb. 5-8): Bei den 4-Stunden-Eiern mit einem wahren mittleren Alter von 2,75 Stunden bilden die erhaltenen Werte im arithmetischen System (Abb. 5) eine rein exponentielle Kurve. Ihr entspricht im halblogarithmischen Raster (Abb. 6) eine Gerade. Im arithmetischen Wahrscheinlichkeitsnetz (Abb. 7) zeigt die Dosiseffektkurve einen nach

Abb. 1-4.: Letalschädigung von 3-Stunden-Eiern der *Drosophila melanogaster* durch 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlen (41,0 r/Min., 1 ± 1 mm Pb HWS).

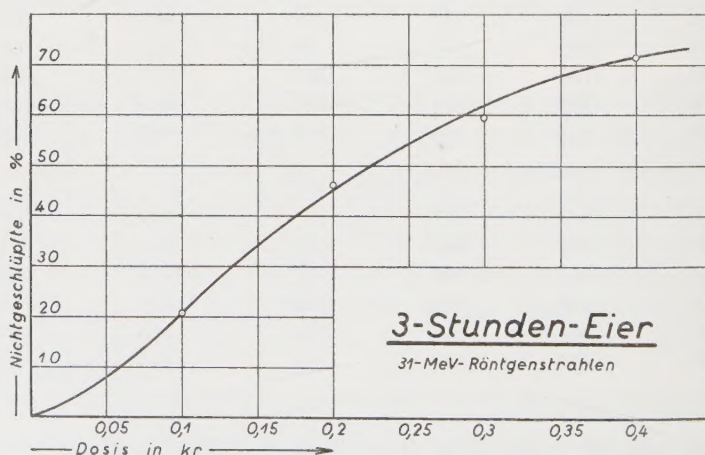


Abb. 1. Ordinate und Abszisse arithmetisch.

3-Stunden-Eier
31-MeV-Röntgenstrahlen

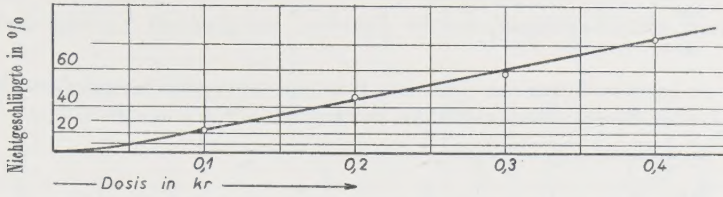


Abb. 2. Ordinate logarithmisch, Abszisse arithmetisch.

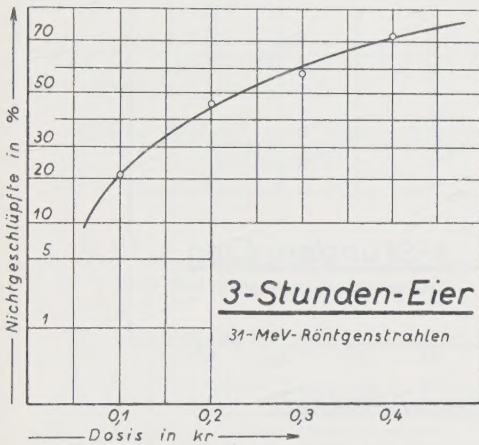


Abb. 3. Ordinate nach Gauss, Abszisse arithmetisch.

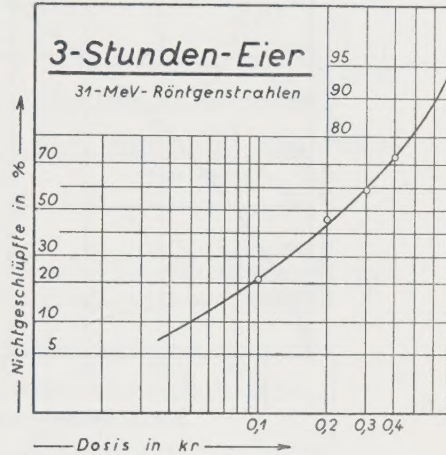


Abb. 4. Ordinate nach Gauss, Abszisse logarithmisch.

oben konvexen, im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz (Abb. 8) einen nach unten konvexen Verlauf. Die HWD liegt bei 1117 r.

7,5-Stunden-Eier (Abb. 9–12): Die Strahlenschädigungskurve von 7,5-Stunden-Eiern mit einem wahren mittleren Alter von 6,25 Stunden zeigt im arithmetischen System (Abb. 9) einen S-förmigen Verlauf. Im halb-logarithmischen Raster (Abb. 10) ordnen sich die Werte in einer von einer Geraden stark abweichenden Kurve. Im arithmetischen Wahrscheinlichkeitsnetz (Abb. 11) bilden die einzelnen Punkte eine nach oben konvexe Kurve, während sie sich im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz (Abb. 12) gut einer Geraden anlegen. Die HWD beträgt 1167 r.

4. Diskussion

Vergleicht man die Wirkungskurven der 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlung mit denjenigen, welche *Dittrich*² bei gleichen Versuchsbedin-

Abb. 5-8: Letalschädigung von 4-Stunden-Eiern der *Drosophila melanogaster* durch 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlen (209,0 r/Min., 15 ± 1 mm Pb HWS).

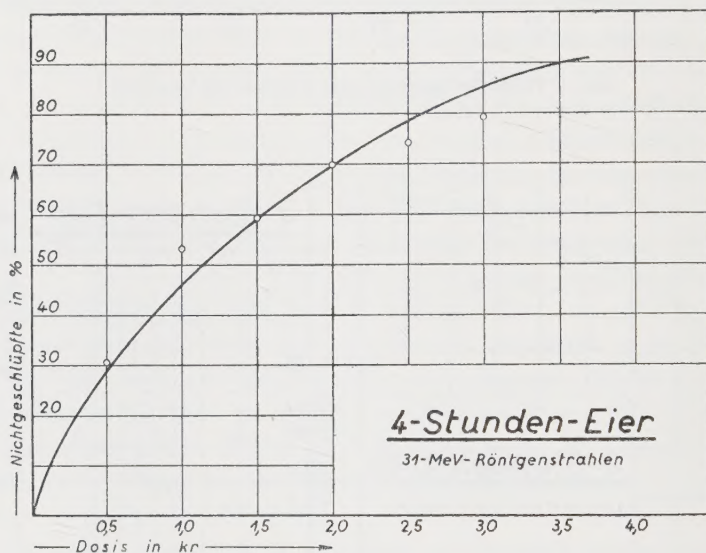


Abb. 5. Ordinate und Abszisse arithmetisch.

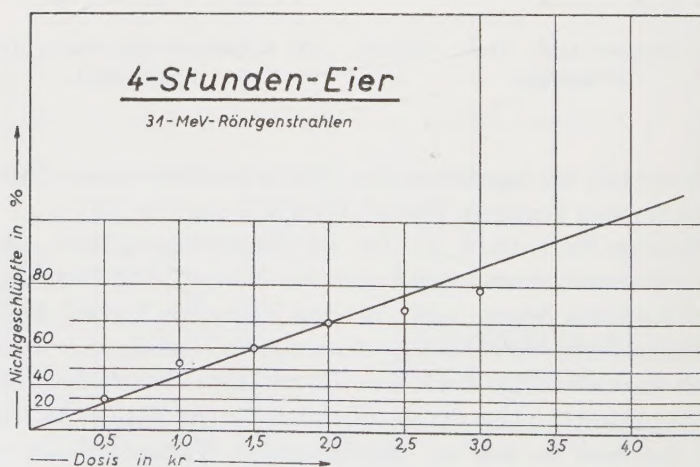


Abb. 6. Ordinate logarithmisch, Abszisse arithmetisch.

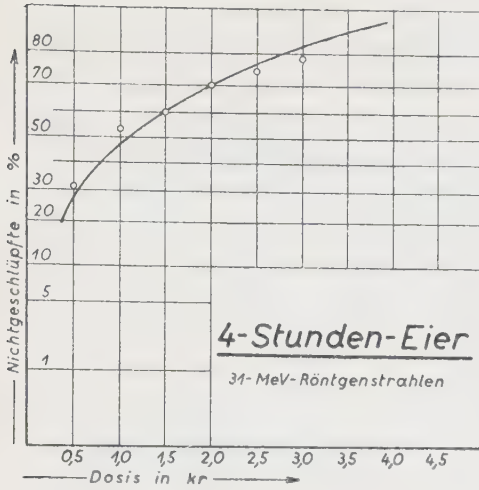


Abb. 7. Ordinate nach Gauss, Abszisse arithmetisch.

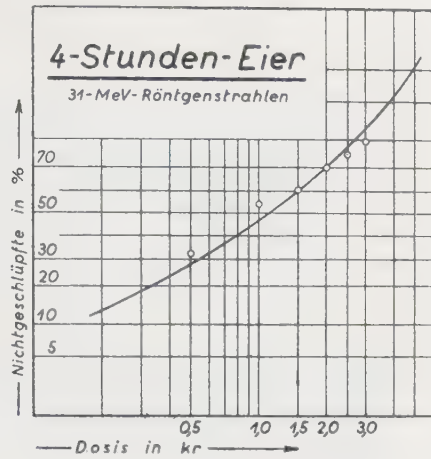


Abb. 8. Ordinate nach Gauss, Abszisse logarithmisch.

Abb. 9–12: Letalschädigung von 7,5-Stunden-Eiern der *Drosophila melanogaster* durch 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlen (101,7 r/Min., 15 ± 1 mm Pb HWS).

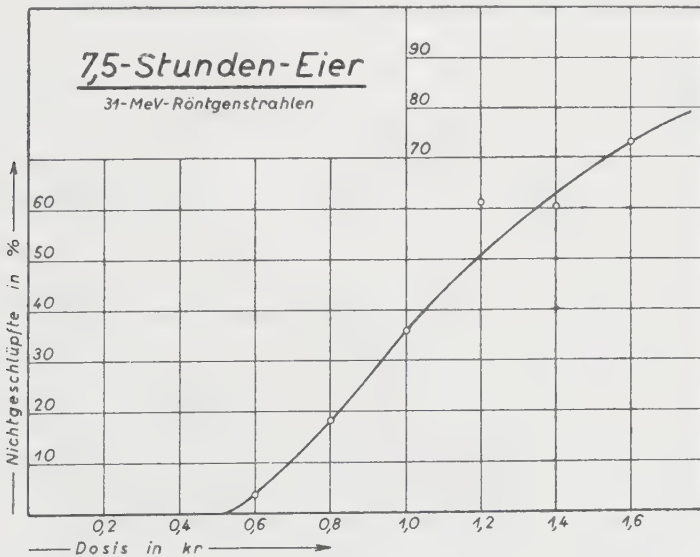


Abb. 9. Ordinate und Abszisse arithmetisch.

7,5-Stunden-Eier
31-MeV-Röntgenstrahlen

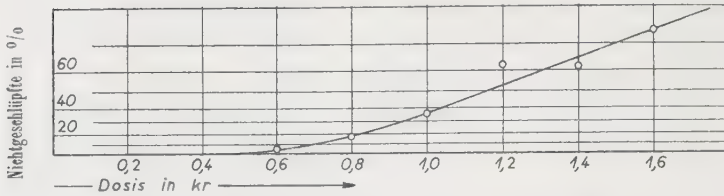


Abb. 10. Ordinate logarithmisch, Abszisse arithmetisch.

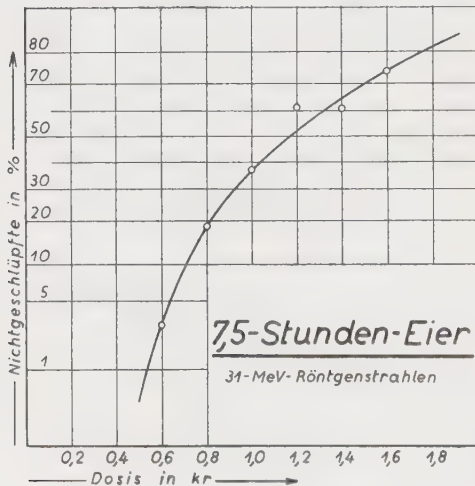


Abb. 11. Ordinate nach Gauss, Abszisse arithmetisch.

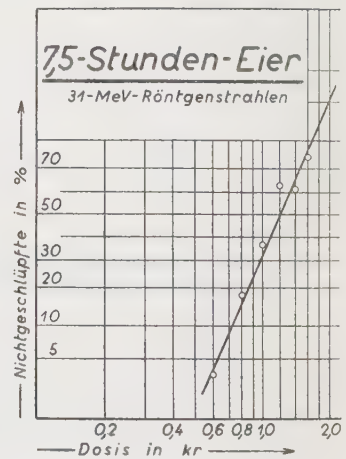


Abb. 12. Ordinate nach Gauss, Abszisse logarithmisch.

gungen mit 180-kV-Röntgenstrahlen (6 mA, 0,25 mm Cu HWS, 185 r/Min.) und schnellen Elektronen einer 3-MeV-Elektronenschleuder erzielte (Abb. 13), so ergibt sich bei den 3-Stunden-Eiern eine wenig geringere biologische Wirksamkeit für die 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlung. Die HWD steigt dabei von 205 auf 237 r. Trotz dem geringen Unterschied ist dieses Ergebnis besonders deshalb interessant, weil sich der Verlauf der Letalschädigungskurve bei 3-Stunden-Eiern im Bereiche zwischen 0,05 und 2,0 Å nicht ändert (Langendorff und Sommermeyer⁸, Packard¹⁰). Dieselbe unveränderte Kurve ergaben die eben erwähnten Versuche von Dittrich² mit schnellen Elektronen von 3 MeV.

3-Stunden-Eier

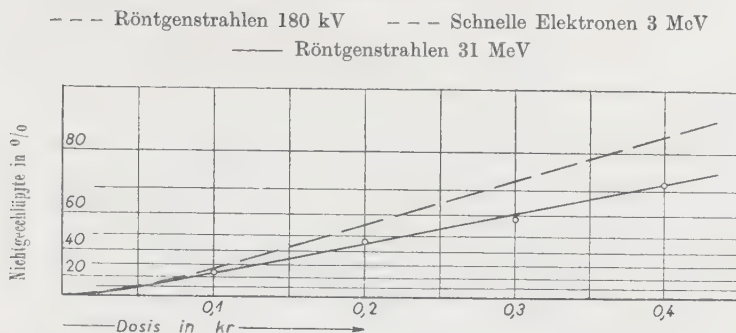


Abb. 13. Letalschädigung von 3-Stunden-Eiern der *Drosophila melanogaster* durch 180-kV-Röntgenstrahlen (6 mA, 0,25 mm Cu HWS, 185 r/Min.), schnelle Elektronen von 3 MeV (nach *Dittrich*) und 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlen (41,0 r/Min., 15 ± 1 mm Pb HWS). Ordinate logarithmisch, Abszisse arithmetisch.

Wie Wilson-Kammeraufnahmen beweisen, erzeugen die Sekundärelektronen von Röntgenstrahlen dichtliegende Ionisationen entlang ihrer meist gekrümmten Bahn. Die biologische Wirksamkeit der Röntgenstrahlen wird auf diese Ionisationsgruppen beim Durchgang eines solchen schnellen Elektrons zurückgeführt. Dabei ist die Ionisationsdichte entlang der Bahn dieser Sekundärelektronen und die Größe der Ionisationsgruppen abhängig von der Energie der einzelnen Strahlenquanten. Je energiereicher das Quant, desto geringer ist die Ionisationsdichte, um so kleiner sind die Ionisationsgruppen und um so größer ist der Abstand zwischen diesen einzelnen Ionisationsgruppen.

*Timoféeff*¹² gibt ein von Jordan gefundenes Verfahren zur Ermittlung der formalen Trefferzahl aus der Halbwertsdosis und der Tangentenrichtung in diesem Punkt. Danach errechnet sich bei den 3-Stunden-Eiern die Trefferzahl $n = 2$. Die Ansicht, daß es sich bei den gefundenen Wirkungskurven um ein Treffergeschehen handelt, wird gestützt durch die Darstellung der gefundenen Werte in einem Raster, dessen Ordinate nach dem Gauß'schen Integral und dessen Abszisse linear geteilt sind. In diesem Koordinatensystem (Abb. 14) bilden die Kurven der 3-, 4- und 7,5-Stunden-Eier *Krumme*, die erhaltenen Werte lassen sich somit als Poisson-Kurven darstellen. Bei kleinen Trefferzahlen bilden die Poisson-Kurven stets Krumme. Da jedoch auch biologische Variabilitäten, welche nach den neuesten Versuchen von *Langendorff* und *Sommermeier*⁹ auch bei *Drosophila*-Eiern eine Rolle spielen, den Poisson-Kurven folgen kön-

nen, ergibt diese Darstellung wohl einen Hinweis, nicht aber einen sicheren Beweis für ein stattgefundenes Treffergeschehen (*Timoféeff*¹²).

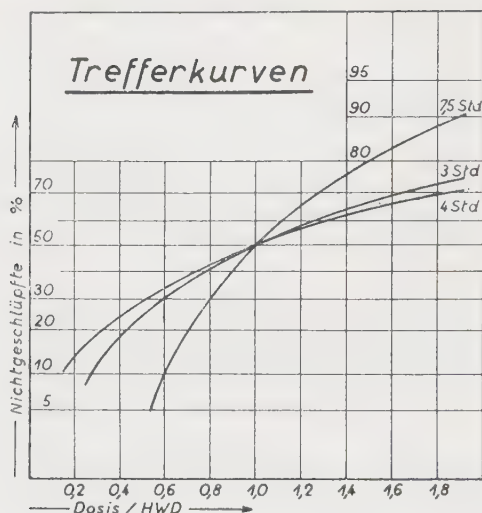


Abb. 14. Letalschädigung von 3-, 4- und 7,5-Stunden-Eiern der *Drosophila melanogaster* durch 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlen (Ordinate nach Gauss, Abszisse arithmetisch.)

Die 3-Stunden-Eier befinden sich durchschnittlich im 256-Zell- Stadium und darüber. Die biophysikalische Erkenntnis, daß ein so weit differenzierter Keim durch so wenige Treffer abgetötet wird, schließt in sich die Forderung nach einer speziellen Lokalisation dieser wirksamen Treffer. Nach *Ulrich*¹³ ist das ganze *Drosophila*-Ei strahlensensibel. Dabei ist jedoch die Empfindlichkeit nicht regelmäßig über das ganze Ei verteilt, sondern es findet sich ein ausgesprochenes Empfindlichkeitsmaximum im vorderen zweiten Fünftel des Eies, demnach an derselben Lokalisation wie das Furchungszentrum. Es wäre nun durchaus denkbar, daß die den Keim abtötenden Treffer an diesem Zentrum wirksam werden.

Unter der Binokularlupe war deutlich zu erkennen, daß die Entwicklung nach der Bestrahlung in einzelnen Eiern stehenblieb, der Keim starb somit unmittelbar nach der Bestrahlung an deren direkten Folgen ab. Andererseits konnte jedoch beobachtet werden, daß der Keim sich bis zur schlüpfreifen Larve entwickelte, diese Larve jedoch schlüpfunfähig war. Durch die Eihüllen hindurch waren deutlich die einzelnen Körpersegmente zu sehen. Diese an vielen Eiern erfolgte Beobachtung läßt entweder an eine primär nicht letale strahlenbiologische Schädigung unter-

geordneter Entwicklungszentren oder an eine mehr diffuse Strahlenschädigung des Keimes denken.

Oberhalb 200 kV fällt die Ionisationsdichte sehr rasch ab, so daß bei einer Strahlung von 31 MeV eine bedeutend geringere Ionisationsdichte als bei 3 MeV und 180 kV zu erwarten ist. Zudem sind die einzelnen Ionisationsgruppen durchschnittlich viel kleiner. Diese physikalischen Größen scheinen ursächlich mit der geringeren biologischen Wirksamkeit der 31-MeV-Strahlung bei den 3-Stunden-Eiern in Zusammenhang zu stehen. *Dittrich*² führt die oben erwähnte Wellenlängenabhängigkeit der Letalschädigungskurven bis zu schnellen Elektronen auf eine spezielle Unterteilung des einzelnen Treffbereiches zurück, wobei eine Unterteilung in 10^5 Teilbereiche diese Wellenlängenunabhängigkeit hinreichend erklären könnte. Bei der 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlung scheint nun ein solch feiner Grad der differentialen Ionisation erreicht zu sein, daß trotz einer so weitgehenden Unterteilung des einzelnen Treffbereichs keine biologisch genügende Trefferzahl mehr erreicht werden kann, woraus die beobachtete geringere biologische Wirksamkeit der ultraharten Röntgenstrahlen resultieren müßte.

Bei den 4-Stunden-Eiern fällt die Letalschädigungskurve der 31-MeV-Röntgenstrahlung praktisch mit der Dosiseffektkurve zusammen, welche *Dittrich*² (Abb. 15) durch Bestrahlung mit schnellen Elektronen von

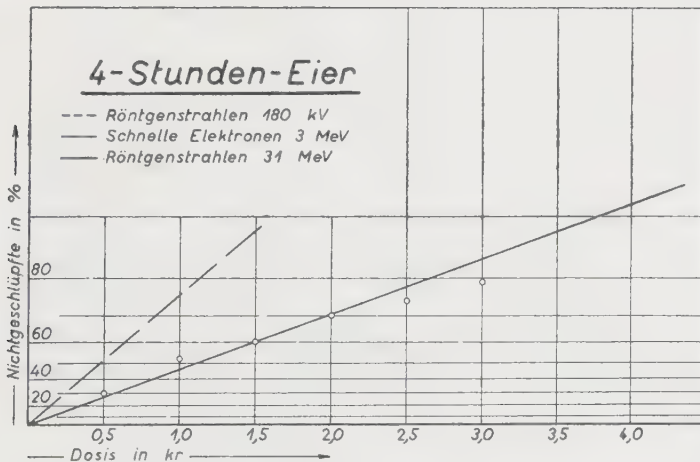


Abb. 15. Letalschädigung von 4-Stunden-Eiern der *Drosophila melanogaster* durch 180-kV-Röntgenstrahlen (6 mA, 0,25 mm Cu HWS, 185 r/Min.), schnelle Elektronen von 3 MeV (nach *Dittrich*) und 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlen (209,0 r/Min., 15 ± 1 mm Pb HWS). Ordinate logarithmisch, Abszisse arithmetisch.

3 MeV erzielte. Diese Tatsache ist besonders interessant, erwartete man doch nach dem Absinken der biologischen Wirksamkeit beim Übergang von 180 kV zu schnellen Elektronen ein weiteres Absinken derselben bei Verwendung ultraharter Röntgenstrahlen.

Der gerade Verlauf der Dosiseffektkurve läßt auf ein Eintreffergeschehen schließen; ein vier Stunden altes *Drosophila*-Ei kann somit nach der Treffertheorie durch einen einzigen biologisch wirksamen Treffer abgetötet werden. Nach Untersuchungen von *Langendorff* und *Sommermeyer*⁷ ist der Anstieg der Halbwertsdosenkurve bei den 4-Stunden-Eiern besonders steil. Daraus kann auf eine besonders große Entwicklungsgeschwindigkeit in diesem Alter geschlossen werden. Es wäre nun denkbar, daß in diesem Stadium gehäufte Mitosetätigkeit ein einziger Treffer so viele in Teilung sich befindende Zellen schädigen könnte, daß daraus ein Entwicklungsstillstand resultieren müßte.

*Dittrich*² führt die verschiedene biologische Wirksamkeit von 180-kV-Röntgenstrahlen und schnellen Elektronen der 3-MeV-Elektronenschleuder auf den Jordan'schen Konzentrationseffekt zurück. Jordan hat angenommen, daß die biologische Wirksamkeit einer Ionisationsgruppe mit ihrer Größe zunimmt, diese erhöhte Wirksamkeit aber bedeutend stärker ist als der vermehrten Anzahl Einzelionisationen entsprechen würde. Dieser schon bei andern strahlenbiologischen Reaktionen nachgewiesene Effekt könnte den Wirkungsunterschied zwischen 180-kV-Röntgenstrahlen und schnellen Elektronen von 3 MeV erklären, da die 180-kV-Strahlen durchschnittlich größere Ionisationsgruppen erzielen als die schnellen Elektronen. Die gleiche biologische Wirksamkeit der 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlen und schnellen Elektronen von 3 MeV könnte darauf zurückgeführt werden, daß beide Strahlungen im einzelnen Treffbereich qualitativ gleich viele Treffer bewirken. Dazu wären, entsprechend der geringeren Ionisationsdichte, bei der 31-MeV-Röntgenstrahlung eine größere Anzahl der verglichen mit 3-MeV leichteren Treffer notwendig. Ein solcher Wirkungsmechanismus setzt zudem eine spezielle Unterteilung des einzelnen Treffbereichs voraus. Die vorliegenden Resultate könnten im Sinne einer solchen speziellen Anordnung von Treffern sprechen.

Nach neuesten strahlenbiologischen Untersuchungen von *Langendorff* und *Sommermeyer*⁹ mit 4-Stunden-Eiern müssen die erhaltenen Exponentialkurven als Beweis eines Eintreffergeschehens zum mindesten angezweifelt werden. Die Autoren erzielten nämlich bei einer nur halbstündigen Sammelperiode, also einem wesentlich homogenen Material,

Kurven mit der Trefferzahl $n = 2$. Daraus mußte der Schluß gezogen werden, daß die oben beschriebenen Exponentialkurven durch Überlagerung von S-förmigen Kurven von besonderer Form zustande gekommen sein müssen, die sich auf die große biologische Variabilität des Materials zurückführen lassen. Diese Resultate sprechen mehr im Sinne eines *Mehrtreffergeschehens* bei Eiern dieses Alters. Um unsere Kurven in diesem Sinne genau zu analysieren, sind neue Versuche mit einer kürzeren Sammelperiode notwendig.

Die bei den 7,5-Stunden-Eiern erzielten Dosiseffektkurven sind nach eigenen graphischen Darstellungen Mehrtrefferkurven. Für die 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlung ergibt sich eine biologische Wirksamkeit, welche bedeutend unter der für 3-MeV und 180 kV ermittelten liegt (Abb. 16). Die Halbwertdosis steigt dabei von 825 über 1060 auf 1167 r. Dieser Wirkungsunterschied könnte auf den Jordan'schen Konzentrationseffekt oder nach *Sommermeier* auf eine spezielle Unterteilung des einzelnen Treffbereiches zurückgeführt werden.

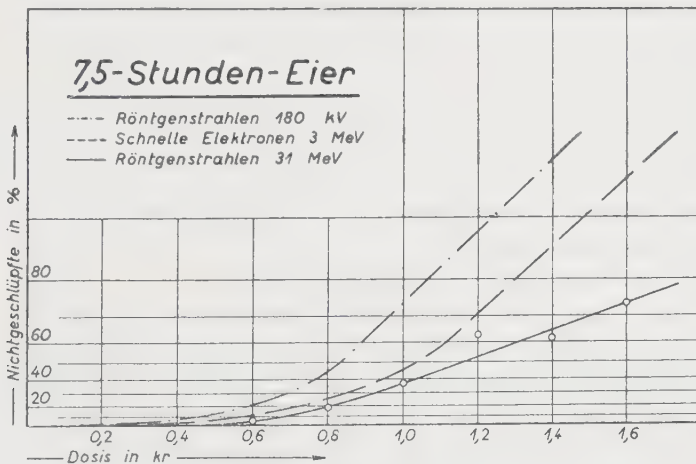


Abb. 16. Letalschädigung von 7,5-Stunden-Eiern der *Drosophila melanogaster* durch 180-kV-Röntgenstrahlen (6 mA, 0,25 mm Cu HWS, 185 r/Min.), schnelle Elektronen von 3 MeV (nach *Dittrich*) und 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlen (101,7 r/Min., 15 ± 1 mm Pb HWS). Ordinate logarithmisch, Abszisse arithmetisch.

Die 7,5-Stunden-Eier befinden sich im Stadium der Organogenese. In biologischer Hinsicht unterscheiden sie sich also grundsätzlich von den 3- und 4-Stunden-Eiern, welche einer mehr undifferenzierten Stufe der

Entwicklung entsprechen. Es ist somit durchaus verständlich, daß ein so hoch differenzierter Organismus wie ein 7,5-Stunden-Ei durch mehrere Treffer abgetötet werden kann. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß die Verteilung der Treffer, die bekanntlich nach dem Gesetz der Wahrscheinlichkeit erfolgt, nicht ohne Einfluß auf das Resultat sein kann. Man kann sich nämlich durchaus vorstellen, daß unter Umständen ein oder nur wenige Organe, welche die Entwicklung maßgebend beeinflussen, durch ganz verschieden viele, eventuell sogar nur durch einen Treffer geschädigt werden könnten, so daß deren Ausschaltung einen Stillstand der Entwicklung des ganzen Keimes zur Folge hätte. Trifft diese Anschauung zu, so muß die oben beschriebene Letalschädigungskurve bei 7,5-Stunden-Eiern durch Überlagerung mehrerer Kurven mit verschiedenen Trefferzahlen zustande gekommen sein.

Abschließend erweist sich die biologische Wirksamkeit der 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlung in jedem der hier betrachteten Fälle als geringer, verglichen mit einer 180-kV-Röntgenstrahlung. Diese Erkenntnis könnte zu wichtigen Konsequenzen in dosimetrischer Hinsicht bei Verwendung des 31-MeV-Betatrons als Therapiegerät führen, doch kann aus der vorliegenden Arbeit kein mathematischer Faktor gefunden werden, welcher von der Dosis der bisher üblichen Röntgenstrahlung zur Dosis der Betatron-Röntgenstrahlen führt. Zudem könnten Tumorzellen, entgegengesetzt den hier betrachteten *Drosophila*-Eiern, auf 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlen günstiger ansprechen als auf 180-kV-Röntgenstrahlen. Ein solcher Faktor muß also aus praktischer Erfahrung in der Therapie gefunden werden.

5. Zusammenfassung

Die Messung der relativen biologischen Wirksamkeit einer 31-MeV-Betatron-Röntgenstrahlung anhand der Letalschädigungskurven an Eiern verschiedenen Alters der *Drosophila melanogaster* ergibt bei 3-Stunden-Eiern eine wenig geringere biologische Wirksamkeit der 31-MeV-Röntgenstrahlung gegenüber 180-kV-Röntgenstrahlen und schnellen Elektronen von 3 MeV. Bei 4-Stunden-Eiern fallen die Dosiseffektkurven für schnelle Elektronen von 3 MeV und 31-MeV-Röntgenstrahlung zusammen, wobei beide eine erheblich geringere Wirksamkeit gegenüber der 180-kV-Röntgenstrahlung zeigen. Alle drei Kurven können in ihrem exponentiellen Anstieg als Trefferkurven gedeutet werden. Bei 7,5-Stunden-Eiern erweist sich die 31-MeV-Röntgenstrahlung als bedeutend weniger wirksam gegenüber schnellen Elektronen von 3 MeV, welche

ihrerseits eine geringere Wirkung gegenüber 180-kV-Röntgenstrahlen zeigen.

Summary

Measurements of the relative biological effectiveness of 31 MeV Betatron radiation by means of the lethal dose curves of *Drosophila melanogaster* eggs of various ages lead to the following findings: In 3-hour eggs the 31 MeV radiation showed a slightly smaller biological effect as compared with 180 kV. X-ray radiation or with fast electrons of 3 MeV. In 4-hour eggs the lethal dose curves for fast electrons of 3 MeV coincide with those of 31 MeV radiation, whereas both show a considerably smaller effect as compared with 180 kV. X-ray radiation. All three curves can be interpreted in their exponential ascent as "hit" curves. In 7.5 hour eggs, the 31 MeV radiation was considerably less effective compared with fast electrons of 3 MeV, which in their turn were less effective than a 180 kV. X-ray radiation.

Résumé

La mensuration de l'activité biologique relative d'une irradiation Roentgen produite par un betatron-31-MeV sur les courbes de lésions létales produites sur des œufs d'âges divers de la drosophile *melanogaster* a montré sur des œufs de 3 heures une activité biologique de peu inférieure à celle produite par des irradiations Roentgen 180-kV et par des électrons rapides de 3 MeV. Sur des œufs de 4 heures, les courbes des doses effectives pour les électrons rapides de 3 MeV et de l'irradiation Roentgen 31 MeV coïncident, tandis que toutes deux indiquent une action notablement inférieure à celle de l'irradiation Roentgen 180-kV. L'ascension exponentielle de ces trois courbes permet de les considérer comme des courbes de touches (Trefferkurven). Sur des œufs de 7,5 heures l'irradiation Roentgen de 31 MeV s'est montrée notablement moins active que celle des électrons rapides de 3 MeV, qui de leur côté montrent une action inférieure à celle des rayons Roentgen 180-kV.

Riassunto

Dalle misure della relativa efficacia biologica della radiazione di un betatrone da 31 MeV risulta - studiando le curve delle lesioni letali di uova di diversa età di *drosophila melanogaster* - che l'irradiazione di uova,

3 ore dopo l'ovulazione, col betatrone da 31 MeV dimostra un effetto biologico un poco inferiore a quello in seguito ad irradiazione con raggi roentgen da 180 kV e con elettroni accelerati da 3 MeV. Studiando le uova irradiate dopo 4 ore si trova un effetto analogo tanto in quelle irradiate con elettroni accelerati quanto in quelle irradiate col betatrone; l'efficacia di ambedue questi modi di irradiazione però era molto inferiore a quella di raggi roentgen da 180 kV. Tutte le tre curve possono essere considerate – prendendo in considerazione la salita esponenziale – quali curve di urto. Analizzando le uova irradiate dopo 7 ore e mezzo, trovasi che l'effetto della radiazione del betatrone è molto inferiore a quella degli elettroni accelerati, e questa inferiore a quella dei raggi roentgen da 180 kV.

Literaturverzeichnis

- ¹ Demerec, M.: John Wiley and Sons, Inc. New York, 1950. – ² Dittrich, W., H. Fass, G. Höhne, G. Schubert: Strahlentherapie 81, 223, 1950. – ³ Hadorn, E., und H. Zeller: Archiv f. Entwickl. mech. 292, 142, 1943. – ⁴ Henshaw, P. S., C. T. Henshaw, D. S. Francis: The Am. Jour. of Roentg. a. Radium Therapy 29, 3, 1933. – ⁵ Jüngling, V.: Strahlentherapie 48, 174, 1933. – ⁶ Langendorff, H., und K. Sommermeyer: Strahlentherapie 67, 110, 1940. – ⁷ Langendorff, H., und K. Sommermeyer: Strahlentherapie 67, 119, 1940. – ⁸ Langendorff, H., und K. Sommermeyer: Strahlentherapie 68, 656, 1940. – ⁹ Langendorff, H., und K. Sommermeyer: Strahlentherapie 82, 316, 1950. – ¹⁰ Packard, C.: Am. Jour. Cancer 16, 1257, 1932. – ¹¹ Strasburger, E. H.: Verl. J. Springer, Berlin, 1935. – ¹² Timoféeff-Ressovsky, N. W., und K. G. Zimmer: S. Hirzel, Verl., Leipzig, 1947. – ¹³ Ulrich, H.: Biolog. Zentralbl. 283, 70, 1951.

Curriculum vitae

Im Jahre 1928 wurde ich in Neapel als Sohn des Oskar Frey und der Ersilia Frey, geb. Ardito, geboren. In meinen frühesten Kinderjahren übersiedelten meine Eltern mit mir nach Zürich, wo ich die Volksschulen und die kantonale Oberrealschule besuchte. Im Wintersemester 1947/48 immatrikulierte ich mich an der Zürcher Universität. Im Frühjahr 1948 bestand ich in Bern die eidgenössische Ergänzungsprüfung im Lateinischen. Im Herbst 1948 bestand ich die naturwissenschaftliche, im Frühjahr 1950 die anatomisch-physiologische Prüfung für Ärzte. Im Herbst 1953 schloß ich meine Studien mit dem eidgenössischen Staatsexamen für Ärzte ab.

